



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2021

Festschrift Georg Friedrich Götz-Preis

Edited by: Georg-Friedrich-Götz-Stiftung

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-124049>

Edited Scientific Work

Published Version

Originally published at:

Festschrift Georg Friedrich Götz-Preis. Edited by: Georg-Friedrich-Götz-Stiftung (2021). Zürich: Universität Zürich.

Georg Friedrich Götz-Preis 2008



Festschrift

Georg Friedrich Götz-Preis 2008

aus Anlass der Verleihung des Georg Friedrich Götz-Preises 2008

«Ionenkanäle, die elektrischen Schalter
unserer Zellen»

«Zelluläre Stress-Signale und ihre Rolle
in metabolischen und inflammatorischen
Erkrankungen»

18. September 2008

Tagungsprogramm

- 17.15 Begrüssung der Gäste durch
Prof. Dr. med. Dr. med. dent. K. W. Grätz, Dekan
- *
- 17.25 Einführung und Würdigung des Preisträgers,
Prof. Raimund Dutzler, PhD, durch
Prof. Dr. med. Dr. med. dent. K. W. Grätz, Dekan
- *
- 17.30 Kurzreferat von Prof. Raimund Dutzler, PhD, Assistenz-
professor, Departement Biochemie, Universität Zürich
«Ionenkanäle, die elektrischen Schalter unserer Zellen»
- *
- 17.55 Einführung und Würdigung des Preisträgers,
Prof. Dr. med. Romeo Ricci, durch
Prof. Dr. med. Dr. med. dent. K. W. Grätz, Dekan
- *
- 18.00 Kurzreferat von Prof. Dr. med. Romeo Ricci, Assistenz-
professor (SNF), Institut für Zellbiologie, ETH Höggerberg
«Zelluläre Stress-Signale und ihre Rolle in metabolischen
und inflammatorischen Erkrankungen»
- *
- 18.25 Preisverleihung durch Prof. Dr. phil. A. Fischer,
Rektor der Universität Zürich,
Präsident der G. F. Götz-Stiftung
- *
- 18.30 Apéro

Inhaltsverzeichnis

Tagungsprogramm	5
Lebenslauf des Stifters	9
Laudationes	11
Die Preisträger 2008	17
Bisherige Preisträger	19
Vortrag des Preisträgers <i>Prof. Dr. Raimund Dutzler</i> «Ionenkanäle, die elektrischen Schalter unserer Zellen»	33
Vortrag des Preisträgers <i>Prof. Dr. med. Romeo Ricci</i> «Zelluläre Stress-Signale und ihre Rolle in metabolischen und inflammatorischen Erkrankungen»	41

Georg Friedrich Götz

und die Gründung einer Stiftung für den Fortschritt in der Medizin



Georg Friedrich Götz wurde am 28. April 1893 in Frankfurt am Main geboren. Er war in mehreren Bereichen erfolgreich geschäftlich tätig, so bereits in jungen Jahren als Führer eines Tabakgeschäftes. Später betrieb er seine Firma MDF (Mittel-Deutsche-Fahrscheinfabrik) bei Frankfurt, wo Fahrscheine für Busse und Strassenbahnen gedruckt wurden. Vermögend geworden, zog Georg Friedrich Götz sich in den Fünfziger Jahren aus dem aktiven Geschäftsleben zurück.

1960 siedelte er gemeinsam mit seiner späteren Ehefrau Heidi Hergenröther in die Schweiz nach Ascona. Zwei Jahre später erkrankte er an einem Lungenkarzinom und wurde zur Operation nach Zürich ins Bethanien-Krankenhaus überwiesen, wo Dr. Karl Müllly ihn erfolgreich operierte. Mit dem Arzt verband Georg Friedrich Götz anschliessend eine herzliche Freundschaft und gemeinsam entwickelten sie die Idee einer Stiftung, die hervorragende medizinische Leistungen belohnen sollte.

Am 22. Mai 1964 wurde die «Georg Friedrich Götz-Stiftung» in Zürich offiziell gegründet. 1968 musste Georg Friedrich Götz sich wieder ins Krankenhaus begeben, diesmal wegen einer schweren Darmerkrankung. Er wurde wieder von Dr. Karl Müllly operiert. Auf diese erneute Operation hin beschloss Georg Friedrich Götz, die Stiftung bereits im darauffolgenden Jahr in Kraft zu setzten.

Der erste «Georg Friedrich Götz-Preis» wurde 1969 an Professor Lindenmann vom Institut für Medizinische Mikrobiologie für seine Grundlagenforschungen über den Krebs verliehen.

1972 erkrankte Georg Friedrich Götz an Prostatakrebs, wovon er sich nicht mehr erholte. Am 21. November desselben Jahres starb er in der Klinik St. Agnese in Murato und wurde auf seinen Wunsch im elterlichen Grab in Frankfurt-Griesheim beigesetzt.

Laudationes

Die Götz-Preis-Kommission, bestehend aus den Herren A. Aguzzi (Präsident), G. Spinas und P. Sonderegger, schlägt für den Götz-Preis 2008 folgenden Kandidaten vor:

Herr Prof. Dr. Raimund Dutzler

Begründung

Herr Professor Raimund Dutzler hat sein Studium der Biochemie von 1987 bis 1994 an der Universität Wien absolviert. Von 1994 bis 1998 arbeitete er an seiner Doktorarbeit in Biophysik in der Arbeitsgruppe von Prof. Tilman Schirmer am Department Strukturbilogie des Biozentrums. Durch seine strukturellen Arbeiten an Kanalproteinen der äusseren Membran vom *E. coli* entdeckte er sein Interesse an Membrantransportprozessen, das seine Forschung bis heute prägt.

Nach Abschluss seiner Doktorarbeit ist Prof. Dutzler anfangs Januar 1999 an die Rockefeller University in New York übersiedelt, um im Labor des späteren Nobelpreisträgers Prof. Roderick MacKinnon an der Struktur und Funktion der Chloridkanäle der CLC-Familie zu arbeiten, deren neun Familienmitglieder im Menschen Schlüsselrollen bei diversen physiologischen Prozessen einnehmen. Am Anfang seiner Studien gab es noch keine strukturellen Informationen über CLC-Kanäle, aber durch die Verfügbarkeit erster genomischer Sequenzdatenbanken war es möglich, nahe bakterielle Verwandte dieser wichtigen Proteinklasse zu identifizieren. Er begann mit der Klonierung, Expression und Aufreinigung von bakteriellen CLC-Homologen und fand in umfangreichen Kristallisationsexperimenten Bedingungen, die ihm erlaubten Kristalle herzustellen und letztendlich die erste Struktur eines Vertreters dieser wichtigen Proteinklasse aufzuklären. Die Struktur

zeigte die molekulare Basis für die Chlorid-Selektivität und motivierte neue Experimente, welche wichtige Erkenntnisse ermöglichten über das kontrollierte Öffnen und Schliessen dieser Kanäle, dem sogenannten «Gating».

Auf Grund des wissenschaftlichen Erfolges wurde Prof. Dutzler im August 2003 als NCCR Assistenzprofessor mit «Tenure Track» an das Biochemische Institut der Universität Zürich berufen. Sein Labor umfasst mittlerweile 8 Mitarbeiter und ist gut im Institut und im NCCR integriert. Ein wichtiges Standbein seiner Forschung bildet weiterhin die strukturelle und funktionelle Charakterisierung von CLC-Proteinen. Neben der Charakterisierung der Ionenbindung gilt das Hauptinteresse seiner Gruppe der Rolle von regulatorischen Proteindomänen, die in allen eukaryontischen Familienmitgliedern zu finden sind, die jedoch in der bekannten Struktur des bakteriellen Proteins fehlen. In verschiedenen Experimenten ist es Prof. Dutzler's Arbeitsgruppe gelungen, die Struktur der isolierten Domänen von drei eukaryontischen CLC-Proteinen aufzuklären. Eine dieser Strukturen, die Domäne des humanen CLC-5, erlaubte die Identifizierung einer spezifischen Nukleotid Bindungsstelle und gab damit Hinweis auf einen bisher unbekannten regulatorischen Mechanismus. Das momentane Hauptinteresse seiner Forschungsgruppe richtet sich nun auf die funktionelle Charakterisierung der Regulation durch ATP mittels elektrophysiologischer Methoden, sowie der Expression und Strukturauflklärung von eukaryontischen CLC-Proteinen, die diese Ligandenbindungsdomänen besitzen.

Neben der Arbeit an der CLC-Familie hat die Gruppe von Prof. Dutzler während der letzten Jahre Projekte an neuen Ionen-transportproteinen begonnen. Auf einem dieser Projekte, der Strukturaufklärung eines prokaryontischen Verwandten der pentameren Neurotransmitter-Rezeptoren, wurde in den letzten Monaten ein wissenschaftlicher

Durchbruch erzielt. Die pentameren Neurotransmitter Rezeptoren bilden eine Familie von ligandenabhängigen Ionenkanälen, zu denen der nicotinische Acetylcholinrezeptor gehört. Bisher gab es keine detaillierten Strukturinformationen. Diese Lücke konnte Prof. Dutzler's Gruppe jetzt durch die Strukturaufklärung eines bakteriellen Verwandten dieser Rezeptorfamilie schliessen. Dieser bakterielle Kanal ist dem eukaryontischen Acetylcholinrezeptor, von dem es elektronenmikroskopische Aufnahmen bei niedriger Auflösung gibt, sowohl bezüglich seines strukturellen Aufbaus als auch seiner Ionenselektivität sehr ähnlich. Die Konservierung von Struktur und Funktion macht die bakteriellen Rezeptoren zu wichtigen Modellsystemen, um die generellen Mechanismen des Gatings und der Ionenpermeation in dieser wichtigen Familie von ligandengesteuerten Rezeptoren zu studieren.

Laudatio

Der Georg Friedrich Götz-Preis wird an Herrn Prof. Dr. Raimund Dutzler verliehen in Anerkennung seiner grundlegenden Beiträge für das Verständnis von Ionentransportproteinen der biologischen Membranen.

Prof. Dr. W. Bär
Dekan

Prof. Dr. A. Aguzzi
Präsident der Götz-Preis-Stiftung



Die Götz-Preis-Kommission, bestehend aus den Herren A. Aguzzi (Präsident), P. Sonderegger und G.A. Spinas schlägt für den Götz-Preis 2008 folgenden Kandidaten vor:

Herr Prof. Romeo Ricci

Begründung

Herr Prof. Ricci ist SNF Assistenzprofessor am Institut für Zellbiologie der ETHZ. Er hat mit 36 Jahren einen hervorragenden Leistungsausweis auf dem Gebiet der Atherosklerose- und Stoffwechselforschung. Nach dem Medizinstudium an der Universität Bern arbeitete er von 1998–2000 als Assistenzarzt am Institut für klinische Pathologie des Universitätsspitals Zürich. Seine Faszination für molekulare Ursachen pathologischer Veränderungen führten ihn nach Wien an das renommierte Forschungsinstitut für molekulare Pathologie (IMP), wo er als Postdoktorand in der Arbeitsgruppe von Prof. Erwin F. Wagner molekulare Mechanismen der Atherosklerose und der Herzhypertrophie erforschte. Im Jahre 2003 kehrte Romeo Ricci nach Zürich zurück, wo er zunächst im kardiovaskulären Forschungslabor von Prof. Thomas F. Lüscher und seit 2005 als unabhängiger Gruppenleiter am Institut für Zellbiologie der ETH forscht. Im Jahre 2007 erhielt er eine SNF Assistenzprofessur für Molekulare Biomedizin.

In seinen Forschungsarbeiten hat Romeo Ricci neue molekulare Mechanismen zum Verständnis des Zusammenhangs zwischen Diabetes- und Atheroskleroseentstehung identifiziert. So konnte er nachweisen, dass eine erhöhte Aktivität von mitogen-activated protein kinases (MAPKs), insbesondere JNK und p38, wie sie aufgrund inflammatorischer Prozesse in verschiedenen Organen beim Diabetes vorkommt, entscheidend zur

Entwicklung der peripheren Insulinresistenz beiträgt. Ricci's Studien haben auch gezeigt, dass eine erhöhte Aktivität der MAPKs in Makrophagen der Gefäßwand deren Potential zur Cholesterin Akkumulation erhöht und die Entstehung von Schaumzellen fördert. Die Schaumzellbildung hat sich als eines der wichtigsten Faktoren der Atherogenese erwiesen. Pharmakologische Hemmung der JNK-Aktivität wird bereits als therapeutische Option bei Atherosklerose evaluiert. Die Arbeiten von Prof. Ricci wurden in hochrangigen Zeitschriften wie Science, Cell, Nature Genetics, Nature Medicine und Genes & Development publiziert.

Laudatio

Der Georg Friedrich Götz-Preis 2008 wird an Prof. Dr. med. Romeo Ricci verliehen in Anerkennung seiner Beiträge zur Entstehung von Atherosklerose und Insulinresistenz.

Prof. Dr. W. Bär
Dekan



Prof. Dr. A. Aguzzi
Präsident der Götz-Preis-Stiftung



Die Preisträger 2008



Prof. Dr. Raimund Dutzler

PhD, Assistenzprofessor, Departement Biochemie,
Universität Zürich



Prof. Dr. med. Romeo Ricci

Assistenzprofessor (SNF), Institut für Zellbiologie,
ETH Hönggerberg, Zürich

Bisherige Preisträger

des Georg Friedrich Götz-Preises

1969

Prof. Dr. Jean Lindenmann

Institut für Medizinische Mikrobiologie der Universität Zürich
«Grundlagenforschung über den Krebs»

1974

Prof. Dr. F. G. J. Hayhoe

Department of Medicine; Cambridge University; England
«Leukämie und Lymphoma»

Prof. Dr. Werner Straub

Departement für Innere Medizin der Universität Zürich
«Entstehung und Vermeidung von Thrombosen»

Krankenhaus Bethanien, Zürich – einmaliger Beitrag

1975

Prof. Dr. Willhelm Rutishauser

Departement für Innere Medizin der Universität Zürich
«Angiographische Analyse der Herzfunktion»

Prof. Dr. Hans Peter Krayenbühl

Departement für Innere Medizin der Universität Zürich
«Beziehung zwischen Parametern der Ventrikelkontraktilität
und dem chronisch belasteten Myokard»

PD Dr. Marko Turina

Chirurgische Klinik A der Universität Zürich
«Entwicklung einer Herz-Lungenmaschine
für Säuglinge und Kleinkinder»

1977

Prof. Dr. Alexander A. Borbély

Pharmakologisches Institut der Universität Zürich

«Schlaf- und Schlafrhythmen:

Parallelen zwischen Ratte und Mensch»

PD Dr. Dominik Felix

Institut für Hirnforschung der Universität Zürich

«Peptide als mögliche Ueberträgersubstanzen im Nervensystem»

PD Dr. Volker Henn

Neurologische Klinik der Universität Zürich

«Bewegungswahrnehmung und neuronale Organisation
der vestibulo-oculomotorischen Kontrollvorgänge»

PD Dr. Herbert M. Keller

Neurologische Klinik der Universität Zürich

«Doppler-Ultraschall-Verfahren zur nichtinvasiven
Abklärung zerebraler Durchblutungsstörungen»

PD Dr. Gerd Niemeyer

Augenklinik der Universität Zürich

«Beiträge zum Verständnis der Netzhautfunktion»

1978

Prof. Dr. P. Deyhle

Departement für Innere Medizin der Universität Zürich

«Grundlegende Beiträge zur endoskopischen Diagnostik
und Elektrochirurgie»

PD Dr. Andreas Grüntzig

Departement für Innere Medizin der Universität Zürich
«Rekanalisation von Arterienstenosen mittels Dilatationskatheter –
Erfahrungen mit Beinarterien und Herzkranzgefässen»

1979

Dr. Ernst Rinderknecht

Biochemisches Institut der Universität Zürich
«Isolierung und Strukturaufklärung von zwei
insulinähnlichen Wachstumshormonen»

PD Dr. Jürgen L. Zapf

Departement für Innere Medizin der Universität Zürich
«Wirkungsweise von zwei insulinähnlichen Wachstumshormonen
und Entdeckung des spezifischen Trägereiweisses dieser Hormone»

1980

Prof. Dr. Jan A. Fischer

Orthopädische Klinik der Universität Zürich
«Nachweis der differenziert regulierenden Wirkung von
extrazellulärem Kalzium und Magnesium auf die
Sekretion von Parathyreoidhormon»

Prof. Dr. Marcus C. Schaub

Pharmakologisches Institut der Universität Zürich
«Beiträge zum Verständnis der Funktionen der
Regulationseiwisse und der Ca-Ionen bei der
Muskelkontraktion»

PD Dr. P. Rügsegger

Institut für Biomedizinische Technik
der Universität und der ETH Zürich

«Erleichterung der Osteoporoseforschung durch Entwicklung
computertomographischer Verfahren für die Erfassung von
graduellen Veränderungen in der Knochenmineralisation»

1981

Ass. Prof. Dr. med. H. Binz

Institut für Immunologie und Virologie der Universität Zürich
«Beiträge zur Charakterisierung des T-Zell-Rezeptors und
zum Verständnis der Regulation der Immunantwort»

PD Dr. med. Peter Grob

Departement für Innere Medizin, Klinische Immunologie
der Universität Zürich

«Zahlreiche Beiträge zur klinischen Immunologie»

1982

PD Dr. med. Beat Steinmann

Stoffwechselabteilung Universitäts-Kinderklinik Zürich
«Erbkrankheiten des Bindegewebes-Modelle
für das Verständnis erworbener Störungen»

PD Dr. med. Rainer Otto

Röntgendiagnostisches Zentralinstitut UniversitätsSpital Zürich
«Krebsdiagnostik im Abdomen mittels Ultraschall
und Computertomographie»

PD Dr. med. Gino Pedio

Abt. Zytologie, Institut für Pathologie UniversitätsSpital Zürich
«Die Wertigkeit der Feinnadelbiopsie in der Krebsdiagnostik»

PD Dr. med. Felix Walz

Gerichtlich-Medizinisches Institut der Universität Zürich
«Fussgängerletzungen in Zürich bei Tempo 60
und während des Versuchs 'Tempo 50'»

PD Dr. sc. techn. Peter Niederer

Institut für Biomedizinische Technik
der Universität und ETH Zürich
«Kollisionsablauf und Schweregrad der Fussgängerunfälle
bei 35 und 25 km/h Aufprallgeschwindigkeit»

PD Dr. med. Viktor Meyer

Abt. Chirurgie der Hand und peripheren Nerven
Universitätsspital Zürich
«Heutiger Stand der mikrochirurgischen Rekonstruktion
peripherer Nerven»

1983

PD Dr. med. Adriano Fontana

Departement für Innere Medizin, Klinische Immunologie
der Universität Zürich
«Wegweisende Beiträge zur Neuroimmunologie»

PD Dr. med. Ruedi Lüthy

Abteilung für Infektionskrankheiten Medizinische Poliklinik
Universitätsspital Zürich
«Wissenschaftliche und klinische Beiträge zur
Chemotherapie von Infektionskrankheiten»

1984

PD Dr. med. Helmut L. Haas
Neurochirurgische Klinik UniversitätsSpital Zürich
«Die epileptische Nervenzelle»

PD Dr. phil. Manuel Hulliger
Institut für Hirnforschung der Universität Zürich
«Zur Bedeutung der Fussmotorik bei natürlichen Bewegungen»

Prof. Dr. med. Alex M. Landolt
Neurochirurgische Klinik UniversitätsSpital Zürich
«Hypophysenadenome – zellbiologische Modelle
zwischen Endokrinologie und Neurochirurgie»

1985

Prof. Dr. sc. nat. Thomas Bächli
Institut für Immunologie und Virologie der Universität Zürich
«Strukturelle und funktionelle Charakterisierung von Viren»

Prof. Dr. med. Peter St. Groscurth
Anatomisches Institut, Abteilung Zellbiologie
der Universität Zürich
«Morphologie der durch T-Lymphozyten und
Makrophagen vermittelten Zytolyse»

1986

PD Dr. sc. nat. Hans Hengartner
Institut für Pathologie der Universität Zürich
«Die durch T-Lymphozyten vermittelte Immunantwort:
Antigenerkennung und Effektormechanismus»

- 1987 *PD Dr. med. Reinhard A. Seger*
Medizinische Klinik, Kinderspital Zürich
«Kongenitale Erkrankungen des Phagozytose-Systems:
Ihr Beitrag zum Verständnis der Infektabwehr»
- 1988 *PD Dr. med. dent. Werner-Hans Mörmann*
Zahnärztliches Institut der Universität Zürich
«Computer-unterstützte Zahnrestaurationen
mit Keramik- und Kunststoffmaterialien»
- 1988 *PD Dr. phil. II Peter Bösiiger*
Institut für Biomedizinische Technik und
Medizinische Informatik der Universität und ETH Zürich
«Kernspintomographische Erfassung von
Gewebeveränderungen und Organfunktionen»
- Prof. Dr. med. Anton Valavanis*
Leiter der Abteilung für Neuroradiologie
Departement Medizinische Radiologie
des UniversitätsSpitals Zürich
«Fortschritte in der Diagnostischen und
Interventionellen Neuroradiologie»
- 1990 *Prof. Dr. med. Otto M. U. Hess*
Departement für Innere Medizin
Medizinische Poliklinik,
Kardiologie des UniversitätsSpitals Zürich
«Koronare Vasomotorik und Myokardperfusion»

PD Dr. med. Peter Josef Meier-Abt
Abteilung für Klinische Pharmakologie
Medizinische Klinik des UniversitätsSpitals
«Hepatozelluläre Transportsysteme und deren Bedeutung
für die Ausscheidung von Arzneimitteln in die Galle»

1991

PD Dr. med. Ludwig Karl von Segesser
Departement für Chirurgie, UniversitätsSpital Zürich
«Gefahrlose Herz-Lungenmaschine?»

Prof. Dr. med. Peter Sonderegger
Biochemisches Institut, Universität Zürich
«Molekulare Analyse des Axonwachstums»

1992

Frau Prof. Dr. med. Charlotte Elisabeth Remé
Augenklinik, UniversitätsSpital Zürich
«Wo viel Licht, da viel Schaden:
Lichtwirkungen und Lichtschäden in der Netzhaut»

Dr. sc. nat. ETH Hanspeter Pircher
Departement Pathologie, UniversitätsSpital Zürich
«Immunologische Reaktivität und Toleranz von T Lymphozyten
analysiert in transgenen Tiermodellen»

1993

Frau PD Dr. med. Leena Bruckner-Tudermann
Westfälische Wilhelms-Universität Münster
«Genetisch bedingte Hautblasen: Ein Naturexperiment
zum Zusammenwirken zwischen Epithel und Mesenchym»

Prof. Dr. med. Manfred Frey
Klinik für Wiederherstellungschirurgie
Universitätsspital Zürich
«Das Lächeln: Chirurgische Rekonstruktion und Quantifizierung»

1994

PD Dr. Ulrich Klaus Franzeck
Departement für Innere Medizin
Abteilung Angiologie, Universitätsspital Zürich
«Transkutane Sauerstoffpartialdruckmessungen
bei peripheren Durchblutungsstörungen»

PD Dr. Christoph Schmid
Departement für Innere Medizin
Abteilung Endokrinologie und Stoffwechsel
Universitätsspital Zürich
«IGF I als endokrin und parakrin gesteuerter und wirksamer
Wuchs- und Differenzierungsfaktor des Knochens»

1995

PD Dr. rer. nat. Graeme McKinnon
Magnetresonanz-Zentrum, Universitätsspital Zürich
«Temperature Monitoring and Interventional
Device Positioning in Magnetic Resonance Imaging»

PD Dr. med. Andrea Superti-Furga
Abteilung für Stoffwechsel- und Molekularkrankheiten
Universitätsspital Zürich
«Es muss nicht immer Kollagen sein:
Chondrodysplasien und Sulfatstoffwechsel»

1996

PD Dr. Christine Bandtlow

Institut für Hirnforschung, Universität Zürich

«Wirkungsmechanismen von Hemmstoffen des Nerven-
faserwachstums im Gehirn: ein Blick hinter die Kulissen»

PD Dr. Norbert Dillier

Klinik für Ohren-, Nasen- Hals- und Gesichtschirurgie

UniversitätsSpital Zürich

«Auf der Suche nach der optimalen Sprachcodierung
für Cochlear Implants»

1997

PD Dr. Paul Komminoth

Departement Pathologie, UniversitätsSpital Zürich

«Pluriglanduläre, genetisch bedingte, endokrine
Neoplasien: von der Morphologie zur Molekulargenetik»

PD Dr. Jean-Marc Fritschy

Institut für Pharmakologie, Universität Zürich

«Struktur und Regulation von Neurotransmitter-Rezeptoren»

1998

PD Dr. Martin Meuli

Kinderspital Zürich

«Fetal Surgery for Myelomeningocele»

PD Dr. Dominik Straumann

Neurologische Klinik, UniversitätsSpital Zürich

«When Nerve Cells Bounce out of Control...
Instability of the Saccadic Systems after Deafferentiation
from the Omnipause Neurons»

- 1999 *PD Dr. Thomas Kündig*
Dermatologische Klinik, UniversitätsSpital Zürich
«Verfahren zur Steigerung der Immunogenität von Impfstoffen»
- 2000 *PD DR. med. vet. Max Gassmann*
Physiologisches Institut, Universität Zürich
«Sauerstoffmangel und Erythropoietin»
- Prof. Dr. med. Hans-Uwe Simon*
Pharmakologisches Institut, Universität Bern
«Regulation of eosinophil and neutrophil apoptosis –
similarities and differences»
- 2000 *PD Dr. med. Franz Vollenweider*
Psychiatrische Universitätsklinik Zürich
«Halluzinationen und Gehirn»
- 2001 *Dr. phil. nat. Thierry Hennet*
Physiologisches Institut, Universität Zürich
«Kongenitale Defekte der Glykolyisierung:
von den Hefen zum Menschen»
- Prof. Dr. med. Reinhard Dummer*
Dermatologische Klinik, UniversitätsSpital Zürich
«Hauttumore verstehen und gezielt behandeln»

PD Dr. med. Uwe Rudolph
Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Universität Zürich

2002

«Eine neue Pharmakologie für Benzodiazepine»
PD Dr. rer. nat. Jürgen Götz
Psychiatrische Universitätsklinik Zürich
Abteilung für Psychiatrische Forschung
«Die Alzheimer'sche Krankheit
Wechselwirkung zwischen Tau und beta-Amyloid»

PD Dr. med. Farhad Hafezi
Augenklinik, UniversitätsSpital Zürich
«Molekular Mechanismen der Photorezeptoren Apoptose
bei Netzhautdegenerationen: Lichtschäden als Modellansatz»

2003

PD Dr. med. Michael A. Grotzer
Universitäts-Kinderklinik Zürich, Abteilung für Neuro-Onkologie
«Neue therapeutische Konzepte für kindliche primitive
neuroektodermale Hirntumoren»

PD Dr. med. Frank Ruschitzka
UniversitätsSpital Zürich, Abteilung Kardiologie
«Atherosklerose und rheumatoide Arthritis –
Die Geschichte zweier Erkrankungen»

2004

Frau Dr. med. Anna Lauber-Biason
Kinderspital Zürich, Abteilung Pädiatrische Endokrinologie
«Ein molekularer Weg zur Klärung des Diabetes beim Kind»

Prof. Dr. med. Gerd A. Kullak-Ublick

UniversitätsSpital Zürich, Abteilung für Klinische
Pharmakologie und Toxikologie

«Rolle von nukleären Rezeptoren beim hepatischen und intestinalen
Medikamententransport»

Prof. Dr. med. Marc Y. Donath

UniversitätsSpital Zürich, Abteilung für Endokrinologie
und Diabetologie

«Insulinproduktion bei Übergewicht und Diabetes: Von der Adaptati-
on zur Krankheit»

Dr. med. Markus Glatzel

UniversitätsSpital Zürich, Institut für Neuropathologie

«Neue Wege in der Diagnostik der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit»

2005

Frau PD Dr. med. Silvia Marino

UniversitätsSpital Zürich, Institut für Klinische Pathologie

«Medulloblastome – Entwicklungsmechanismen ausser Kontrolle»

2006

PD Dr. med. Huldrych Günthard

UniversitätsSpital Zürich, Klinik für Infektionskrankheiten
und Spitalhygiene

«*Viral setpoint*»: Interaktionen zwischen dem HI-Virus und seinem Wirt

2007

PD Dr. med. Matthias Baumgartner
Universitäts-Kinderklinik Zürich,
Abteilung Stoffwechsel und Molekulare Pädiatrie
*«3-Methylcrotonyl-CoA Carboxylase Mangel –
Von der Molekularen Basis zur Praxis
im Neugeborenen-Screening»*

Dr. sc. nat. ETH Klaas Martinus Pos
Universität Zürich,
Physiologisches Institut der Epithelialtransport Abteilung
*«Acriflavine resistance protein B - AcrB:
Rotation und Peristaltik führen zu Antibiotika-Resistenz»*

«Ionenkanäle, die elektrischen Schalter unserer Zellen»

Raimund Dutzler

Elektrizität im Körper

Wenn wir uns bewegen, sendet unser Gehirn Signale an unsere Muskeln, aufgrund derer sich diese an- und entspannen. Die Signale müssen eine Strecke von bis zu einem Meter in sehr kurzer Zeit überwinden. Zu diesem Zweck bedient sich unser Körper elektrischer Reize. Diese elektrischen Reize spielen eine wichtige Rolle in allen höheren Organismen und bilden die Grundlage für unser Denken, unsere Wahrnehmungen und unsere Bewegungen. Wie in den elektrischen Geräten unseres täglichen Gebrauchs entsteht Elektrizität aus geladenen Teilchen, die entlang des elektrischen Felds wandern. Anders als in diesen Geräten sind aber nicht die Elektronen in metallischen Leitern die Träger der elektrischen Ladung, sondern Ionen, die geladenen Teilchen, die bei der Auflösung von Salzen in wässriger Umgebung entstehen. Ionen binden Wasser und sind in Lösung frei beweglich, Salzlösungen sind deshalb gute elektrische Leiter. Im Gegensatz zur wässrigen Umgebung innerhalb und ausserhalb der Zellen ist die Zellmembran, die alle Zellen wie eine Wand umgibt, kein geeigneter Platz für Ionen. Die Membrane sind dünne Doppelschichten aus Lipidmolekülen, die im Inneren wasserabstossend sind. Aus diesem Grund ist die Zellmembran, obwohl sie sehr dünn und eher flüssig als fest ist, eine unüberwindliche Barriere für Ionen. Der kontrollierte Fluss von Ionen durch die Membran bildet jedoch einen zentra-

len Mechanismus für verschiedenste physiologische Prozesse, die von der vorhin besprochenen elektrischen Signalreizleitung über die Kontrolle des Zellvolumens und des osmotischen Drucks sowie des Blutdrucks reichen. Aus diesem Grund gibt es in unserem Organismus verschiedene Proteine, die die Membran durchspannen und die Ionen von einer zur anderen Seite der Membran transportieren.

Ionenkanäle sind molekulare Schalter in unseren Zellen

Ionenkanäle sind Proteine, die sich in der Membran befinden und Ionen erlauben, passiv entlang ihres elektrochemischen Gradienten durch die Membran zu fließen. Dabei zeichnen sich Ionenkanäle durch zwei grundlegende Eigenschaften aus. Ein Merkmal ist ihre Selektivität, d.h. die Eigenschaft, den Fluss einer bestimmten Ionenart durch die Membran zu ermöglichen, während andere Ionen ausgeschlossen werden. Diese Eigenschaft macht es notwendig, dass die Ionen entlang ihres Weges durch die Membran einen Teil ihrer Wasserhülle abstreifen und stattdessen mit Resten des Proteins wechselwirken. Das Protein stellt dabei Bindungsstellen zur Verfügung, die nur bestimmte Ionen binden und ihnen dadurch erlauben, die Membranbarriere zu überwinden. Die Bindung ist schwach, da eine zu starke Bindung den Kanal blockieren würde. Die

zweite Eigenschaft von Ionenkanälen bezeichnen wir als «Gating». Gating beschreibt einen Mechanismus, der es erlaubt, den Kanal als Reaktion auf äussere Signale kontrolliert zu öffnen oder zu schliessen und somit unsere elektrischen Schalter aus- und einzuschalten. Ohne die beiden Mechanismen wäre eine Weitergabe elektrischer Signale unmöglich, die Zellen würden das von Ionenpumpen aufgebaute Ungleichgewicht in der Ionenverteilung verlieren und absterben.

Ionenkanäle sind wie andere Proteine in unserem Körper aus langen Ketten von Aminosäuren aufgebaut, die sich in bestimmte räumliche Strukturen falten und nur im gefalteten Zustand funktionieren. Um die besonderen Eigenschaften von Ionenkanälen zu verstehen, müssen wir deshalb ihre Strukturen kennen. Da diese Proteine zu klein sind, um sie mit Hilfe von Mikroskopen zu untersuchen, verwenden wir die Beugungsbilder, die mit Hilfe von Röntgenstrahlung erhalten werden, um ihren räumlichen Aufbau zu ermitteln. Zu diesem Zweck stellen wir die Kanalproteine mit gentechnischen Methoden her und isolieren sie aus ihrem zellulären Umfeld. Die aufgereinigten Proteine werden dann in aufwendigen Experimenten zur Kristallisation gebracht, da der geordnete Aufbau im Kristall die gebeugte Röntgenstrahlung verstärkt. Zuletzt ermitteln wir ihren Aufbau mit Hilfe der Kristallstrukturanalyse. Die Strukturaufklärung von Ionenkanälen ist ein experimentell sehr anspruchsvolles und noch sehr junges Gebiet. Die

erste Struktur eines Ionenkanals, eines Kaliumkanals, wurde erst vor zehn Jahren entschlüsselt. Im Moment bedienen wir uns daher bakterieller Verwandter dieser Proteine, da diese leichter herzustellen sind als ihre menschlichen Vertreter. Diese bakteriellen Ionenkanäle zeigen einen sehr ähnlichen Aufbau wie die humanen Kanäle und erlauben das Studium der grundlegenden Mechanismen. In Zukunft werden wir unsere Studien auf menschliche Vertreter ausdehnen.

Obwohl verschiedene Ionenkanäle nach ähnlichen Mechanismen funktionieren, gibt es dennoch verschiedene Proteinfamilien, die bestimmte Architekturen verwenden, um die beiden Eigenschaften des selektiven Ionentransports und des kontrollierten Gatings zu bewerkstelligen. Zwei dieser Familien sind von grossem Interesse für die Forschung in meinem Labor, die pentameren ligandengesteuerten Ionenkanäle (pLGIC) und die ClC Chloridkanäle. Beide Familien illustrieren die Diversität in der Proteinarchitektur, die Ionenkanalfunktionen zugrunde liegen kann. Ich werde deshalb ihren Aufbau, der als Grundlage ihrer Funktionen dient, in den nächsten Kapiteln beschreiben.

Pentamere ligandengesteuerte Ionenkanäle

Die pLGIC gehören zu einer grossen und physiologisch bedeutenden Familie von Ionenkanälen,

die sich in den Synapsen von Nerven und Muskelzellen befinden und die die elektrische Aktivität dieser elektrisch erregbaren Zellen steuern. Die Familie umfasst aktivierende Acetylcholin- und Serotoninrezeptoren und inhibierende GABA- und Glycinrezeptoren. Die Mitglieder dieser Familie binden Neurotransmitter und öffnen einen Ionenkanal, der je nach Protein entweder negativ geladene Chlorid- oder Natriumionen in die Zelle fließen lässt. Durch ihre zentrale Bedeutung in der elektrischen Reizleitung sind diese Proteine Angriffspunkte für Pharmazeutika und bei Fehlfunktion Ursache von schweren neurologischen Erkrankungen.

Alle Familienmitglieder sind nach dem gleichen Bauplan aufgebaut. Sie bestehen aus fünf identischen oder strukturell verwandten Untereinheiten, die zusammen den Ionenkanal bilden. Die erste detaillierte Struktur eines dieser Rezeptoren aus einem Bakterium wurde kürzlich von meiner Gruppe am Biochemischen Institut entschlüsselt [1].

Die Struktur zeigt ein Protein, das aus zwei miteinander verbundenen Teilen, so genannten Domänen, aufgebaut ist (Abb. 1). Eine Domäne ragt aus der Membran heraus und enthält Bindungsstellen für die Neurotransmitter, die

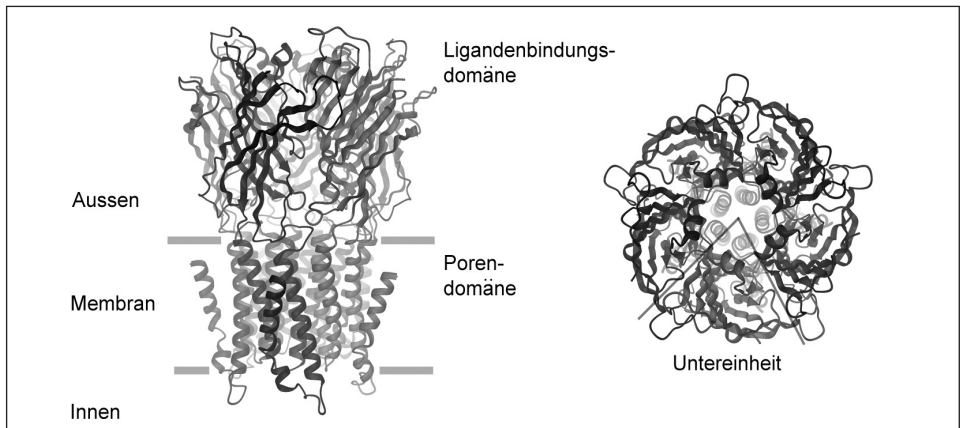


Abb. 1: Struktur eines pentameren ligandengesteuerten Ionenkanals. Die Lage der Membran ist angedeutet.

Links: Blick von der Membranebene.

Rechts: Blick von aussen. Die Ausdehnung einer der fünf Untereinheiten ist markiert.

zweite Domäne befindet sich in der Membran und formt den engen selektiven Ionenkanal. Strukturell sind beide Domänen sehr unterschiedlich aufgebaut. Die Proteinkette in der Ligandenbindungsdomäne besteht vor allem aus langgestreckten β -Faltblättern, während die Kanaldomäne, wie die meisten Membranproteine, aus schraubenförmigen α -Helices besteht. Der wässrige Kanal, der den Ionen erlaubt, die Membran zu durchqueren, befindet sich entlang der Achse, um welche die fünf Proteinketten angeordnet sind. Da diese Anordnung dem Aufbau eines Fasses ähnelt, wird sie im Englischen «Barrel Stave» Architektur genannt. Die «Barrel Stave» Architektur ist charakteristisch für verschiedene Ionenkanal-Familien und wurde auch in der grossen Familie der Kationenkanäle, zu denen auch die aus vier Untereinheiten bestehenden Kaliumkanäle gehören, gefunden. Auf der extrazellulären Seite umschliessen die fünf Untereinheiten einen weiten wässrigen Vorhof, der in der Transmembrandomäne in einen engen Kanal mündet. Ionenkanäle können zumindest zwei Strukturen einnehmen: eine offene Struktur, die durchlässig für Ionen ist, und eine geschlossene Struktur, in der die Pore versperrt ist. Die Kristallstruktur zeigt nur eine dieser Strukturen. Im Fall unseres pentameren Ionenkanals ist das der geschlossene Zustand eines Kanals. Dies geht aus der Struktur klar hervor, wo die Seitenketten von Aminosäuren in der extrazellulären Hälfte des membrandurchspannenden Kanals die Pore ver-

stopfen und damit verhindern, dass Ionen durch den Kanal fliessen können. Wichtige Fragen zum Mechanismus, wie der Kanal sich öffnet und wie der offene Kanal Ionen erlaubt, durch die Membran zu fliessen, sind zur Zeit noch nicht bekannt und Gegenstand unserer Forschung.

CIC Chloridkanäle

Ein Beispiel für eine völlig andere Proteinarchitektur bei Ionenkanälen bilden die Mitglieder der CIC Familie von Chloridkanälen. Die CIC Proteine gehören zu einer Familie von Chloridkanälen und Transportern, die eine wichtige Rolle in der Regulation unseres Ionenhaushalts spielen. Unser Körper produziert neun verschiedene Arten von CIC Kanälen, die unterschiedliche Aufgaben erfüllen. Sie spielen eine wichtige Rolle in der Kontrolle der elektrischen Reizbarkeit in Muskeln, sind am Salztransport in der Niere und am Abbau von Knochen beteiligt. Mutationen, die zu Fehlfunktionen führen, sind die Ursache für verschiedene vererbte Muskel- und Nierenkrankheiten. Mein Interesse an dieser wichtigen Klasse von Ionenkanälen wurde in meiner Zeit als PostDoc an der Rockefeller University im Labor des späteren Chemie-Nobelpreisträgers Roderick MacKinnon vor fast zehn Jahren geweckt. Die Forschung an diesen Proteinen stellt bis heute einen wesentlichen Teil der Aktivitäten meines

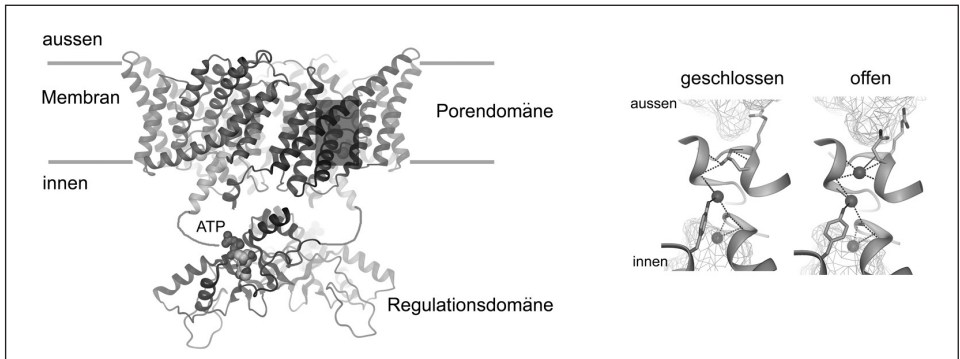


Abb. 2: Struktur eines CIC Chloridkanals.

Links: Blick auf den CIC Kanal von der Membranebene. Die Strukturen der Porendomäne und der Regulationsdomäne stammen von zwei verschiedenen CIC Proteinen. Die Bindungsstelle für ATP ist markiert. Die Lage des Selektivitätsfilters in einer der beiden Untereinheiten ist durch eine transparente Fläche gekennzeichnet.

Rechts: Blick auf den Selektivitätsfilter von der Membranebene. Die Oberfläche des Proteins ist durch ein Gitter gekennzeichnet. Die beiden Abbildungen zeigen die Struktur der geschlossenen und offenen Pore mit gebundenen Chloridionen.

Labors in Zürich dar. Ähnlich wie die pentameren Kanäle bestehen die CIC Kanäle aus zwei Teilen, einer Kanaldomäne, die sich in der Membran befindet, und einer regulatorischen Domäne im Zytoplasma. Unser Wissen über die Struktur des transmembranen Kanals stammt von Kristallstrukturen eines nahen bakteriellen Verwandten [2,3]. Anders als die pentameren Kanäle sind CIC Kanäle Dimere, die aus zwei identischen Proteinketten bestehen, wobei jede

Kette einen unabhängigen Ionenkanal bildet (Abb. 2).

Die Architektur des Kanals in CIC Kanälen unterscheidet sich stark von derjenigen in den pentameren Kanälen. Während die Transmembrandomäne von einer Untereinheit der pentameren Kanäle aus vier ungefähr gleich langen Helices aufgebaut ist, welche die Membran ungefähr im rechten Winkel durchspannen,

sind die Helices in CIC Kanälen von sehr unterschiedlicher Länge, wobei die langen Helices gekippt die Membran durchspannen und einige der kurzen Helices nur zum Teil in die Membran eintauchen. Jede Kette besteht aus zwei strukturell verwandten Hälften, die sich mit unterschiedlicher Orientierung in der Membran befinden und die an ihrer Schnittstelle einen trichterförmigen Kanal bilden [2]. Obwohl diese Proteinarchitektur anfangs sehr ungewöhnlich schien, wurde ein ähnlicher Aufbau später bei anderen Transportproteinen wiedergefunden. An der Engstelle des trichterförmigen Kanals, in der Mitte der Membran, finden wir drei eng beieinander liegende Ionenbindungsstellen [3,4]. Diese Bindungsstellen binden negativ geladene Chloridionen, die ihre Wasserhülle abgestreift haben, während positiv geladene Kalium- oder Natriumionen von der teilweise positiv geladenen Bindungsstelle abgestossen werden. Eine dieser Bindungsstellen, die an das Zelläussere grenzt, kann entweder von einem Ion oder der negativ geladenen Seitenkette des Proteins besetzt werden (*Abb. 2*). Diese Seitenkette bildet das Tor, das den Kanal im geschlossenen Zustand blockiert und damit verhindert, dass Chloridionen durch die Membran fließen können. CIC Kanäle, wie z.B. der Muskelkanal CIC-I, zeigen ein komplexes Gating-Verhalten, wobei das Öffnen und Schliessen des Kanals von verschiedenen Faktoren wie dem Membranpotential oder dem extrazellulären pH-Wert abhängt. Wie

die verschiedenen Signale CIC Kanäle öffnen und schliessen, ist im Detail noch unklar.

Ein Steuerungsmechanismus, über den wir heute besonders wenig wissen, ist die Regulation der Ionenkanalaktivität in Abhängigkeit vom zellulären Energiehaushalt. Dieser Mechanismus benötigt die intrazellulären regulatorischen Domänen von CIC Kanälen, die im bekannten bakteriellen Protein fehlen, als Sensoren. Als erster Schritt, um diesem neuen wichtigen Mechanismus auf die Spur zu kommen, haben wir die Strukturen von regulatorischen Domänen von humanen CIC Proteinen isoliert von der Transmembrandomäne aufgeklärt und dabei eine Bindungsstelle für ATP, dem universellen Energieträger in der Zelle, gefunden (*Abb. 2*) [5]. Wie ATP die Funktion von CIC Kanälen reguliert, ist eine der Fragen, die im Moment im Zentrum unseres Interesses stehen. Die Beantwortung dieser Frage verlangt die Kristallisation von humanen Membranproteinen, einem Gebiet, das noch in den Kinderschuhen steckt und das experimentell extrem schwierig ist.

Unterschiedliche Architekturen – gemeinsame Mechanismen

Die beiden Familien der pentameren ligandengesteuerten Ionenkanäle und der CIC Chloridkanäle sind Beispiele, wie zwei unterschiedliche Proteinarchitekturen ähnliche Prozesse ermöglichen

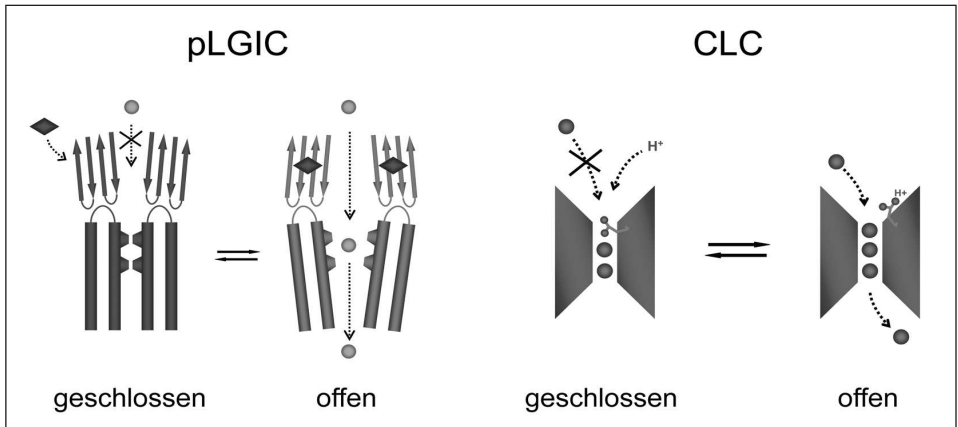


Abb. 3: Schematische Darstellung der Porenöffnung und des Ionentransports in pentameren ligandengesteuerten Ionenkanälen (links) und ClC Chloridkanälen (rechts).

(Abb. 3). Obwohl viele Funktionsmechanismen im Detail noch nicht bekannt sind, beginnen wir die grundlegenden Prozesse zu verstehen. Beide Proteinarchitekturen bilden enge wässrige Poren, die den Ionen erlaubt, die Membran zu durchqueren. An der engsten Stelle der Pore, dem Selektivitätsfilter, stellt das Protein schwache Bindungsstellen für bestimmte Ionen zur Verfügung, in denen zwischen transportierten und nicht-transportierten Ionen unterschieden wird. Während wir die Interaktion mit Ionen in den pentameren Kanälen noch nicht völlig verstehen, kennen wir sie in den ClC Kanälen bereits im molekularen Detail. Wir wissen, dass die

drei Ionenbindungsstellen im Selektivitätsfilter gleichzeitig besetzt sind und dass die Abstossung zwischen gebundenen negativ geladenen Ionen dazu beiträgt, die Energiebarriere zu senken, damit das Ion rascher aus der Bindungsstelle ins Wasser gelangt [4]. Dieser Prozess trägt dazu bei, dass unsere Ionenkanäle trotz ihrer hohen Selektivität sehr hohe Flussraten der transportierten Ionen aufweisen. Er wurde in ähnlicher Form auch in der nicht verwandten Familie der Kaliumkanäle gefunden.

Gating, das Abschalten des Ionenflusses, geschieht in beiden Fällen dadurch, dass Teile der Pore

durch Proteinreste verschlossen werden. Allerdings können die Proteinbewegungen, die den Ionenfluss an- und abschalten, sehr unterschiedlich sein (Abb. 3). Obwohl wir die Bewegungen im Fall der pentameren Ionenkanäle noch nicht im Detail verstehen, scheint es in diesem Fall eine grosse strukturelle Änderung zu sein, welche die gesamte Pore betrifft, während es im Fall der ClC Chloridkanälen die lokale Bewegung einer Aminosäuren-Seitenkette ist [1, 4]. Beide Proteinfamilien werden durch die Bindung durch kleine Signalmoleküle gesteuert, die an separate Bindungsdomänen binden, wobei die Domäne im Fall der pentameren Ionenkanäle ausserhalb der Zelle liegt, während sie sich bei den ClC Kanälen in der Zelle befindet [1, 5].

Obwohl unser Verständnis über die strukturellen Grundlagen zur Funktion von Ionenkanälen in den letzten zehn Jahren sehr grosse Fortschritte gemacht hat, sind wichtige Mechanismen ihrer Funktion immer noch nicht verstanden. Die Aufklärung dieser Mechanismen bildet eine Herausforderung für die nächsten Jahrzehnte, wobei einige experimentelle Gebiete wie die strukturellen Untersuchungen von menschlichen Ionenkanälen noch am Anfang stehen. Die Erkenntnisse aus diesen Untersuchungen haben nicht nur grossen Einfluss auf unser Verständnis von wichtigen physiologischen Vorgängen, sie legen auch die Grundlagen für die Entwicklung neuer Medikamente gegen Krankheiten,

die durch die Fehlfunktion dieser molekularen Schalter verursacht werden.

Referenzen

- [1] Hilf, R. J. C. and Dutzler R. X-ray structure of a prokaryotic pentameric ligand-gated ion channel, *Nature* 452, 375-379 (2008).
- [2] Dutzler R., Campbell E.B., Cadene M., Chait B.T., and MacKinnon R. (2002) X-ray structure of a ClC chloride channel at 3.0Å reveals the molecular basis of anion selectivity. *Nature* 415, 287-294
- [3] Dutzler R., Campbell E.B., and MacKinnon R. (2003) Gating the selectivity filter in ClC chloride channels. *Science* 300, 108-112
- [4] Lobet S. and Dutzler R. (2006) Ion binding properties of the ClC chloride selectivity filter, *EMBO J.* 25, 24-33
- [5] Meyer S., Savaresi S., Forster I.C. & Dutzler R. Nucleotide recognition by the cytoplasmic domain of the human chloride transporter ClC-5, *Nat. Struct. Mol. Biol.* 14, 60-67 (2007).

«Zelluläre Stress-Signale und ihre Rolle in metabolischen und inflammatorischen Erkrankungen»

Romeo Ricci

Einführung

Unkontrollierte stress-induzierte zelluläre Antworten führen zu diversen humanen Erkrankungen

Mein Labor beschäftigt sich hauptsächlich mit dem Studium von Signalkaskaden, die durch umweltbedingte Stressfaktoren aktiviert werden und eine unmittelbare zelluläre Antwort hervorrufen. Diese akuten evolutionär adaptiven molekularen Mechanismen können auch zu diversen humanen Erkrankungen beitragen, falls diese Antworten chronisch und unkontrolliert ablaufen. Diese pathologischen stress-induzierten Signalwege sind, wie wir in den folgenden Kapiteln sehen werden, gerade in entzündlichen und metabolischen Erkrankungen zentral.

Die MAP Kinasen stellen ein klassischer Signalweg dar, der stress-induzierte zelluläre Antworten vermittelt

Die «Mitogen-Activated Protein» (MAP) Kinasen werden durch diverse umweltbedingte Stressfaktoren aktiviert. Die folgende Illustration zeigt den zusammengefassten und vereinfachten Aufbau dieser Signalkaskade (*Abb. 1*). Wachstumsfaktoren, Zytokine oder andere Faktoren aktivieren die so genannten MAP 3-Ks, die wiederum die MAP 2-Ks und schließlich die MAPK Kinasen aktivieren, die dann unter anderem ein transkriptionelles Programm induzieren, das eine entsprechende zelluläre Antwort hervorruft. Mein Labor

hat sich in den letzten Jahren auf die Analyse der Funktionen von den stress-induzierten MAPK p38 und JNK spezialisiert.

Die Aktivierung von JNK trägt zur Entstehung vom Diabetes und der Atherosklerose bei

Im letzten Jahrzehnt wurde klar, dass die stress-induzierte Aktivierung der MAPK JNK in diversen metabolischen Geweben (Fettgewebe, Leber und Pankreas) von diabetischen Patienten auftritt. Stressfaktoren wie zum Beispiel die Entzündung und zelluläre Fettüberladung, die zu Stress-Signalen in Organellen wie dem endoplasmatischen Retikulum führen scheinen diese Aktivierung auszulösen. Eine Studie in Nature 2002 zeigte, dass Knockout Mäuse von JNK weniger anfällig auf Diabetes-induzierende Faktoren sind, wobei insbesondere eine verminderte systemische Insulinresistenz, ein wichtiger pathogenetischer Faktor beim Typ-2 Diabetes, beobachtet wurde (Hirosumi et al., 2002). Wir konnten zeigen, dass JNK auch eine wesentliche Rolle in der Diabetes-assoziierten Erkrankung, in der Atherosklerose eine Rolle spielt (Ricci et al., 2004).

Die Rolle der nahen verwandten Familie der MAPK p38 in diesen Prozessen ist nahezu unbekannt

Obwohl viel über eine kooperative Funktion von p38 und JNK spekuliert wurde, gibt es eigentlich keine schlüssigen Experimente, die eine solche Annahme belegen. Grundsätzlich weiß man nur

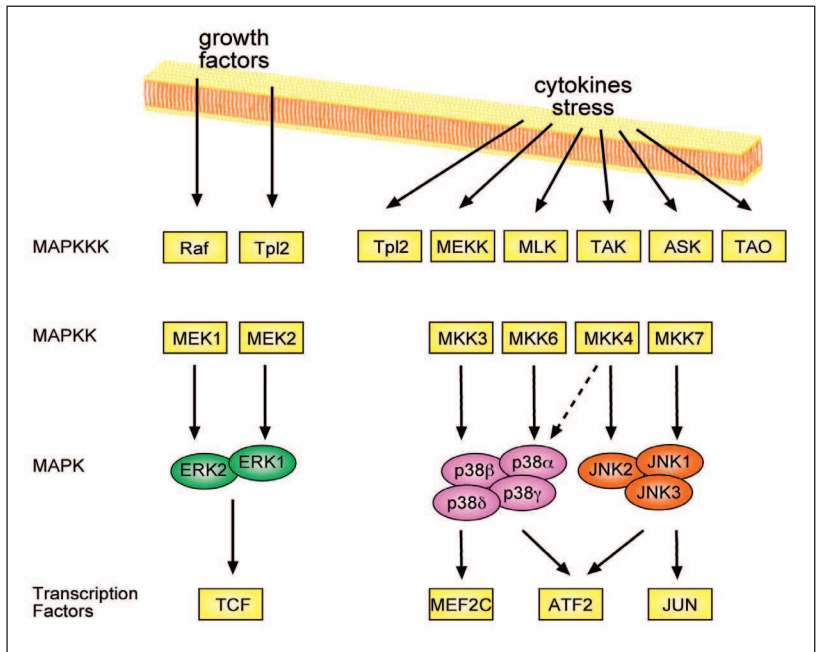


Abb. 1: Zusammengefasste und vereinfachte Darstellung der MAPK Signalkaskade. Verschiedene Stimulatoren können zu der Aktivierung der MAPK führen. Der klassische dreiphasige Aufbau ist in dieser Figur illustriert. Je nach Prozess und Stimulus werden unterschiedliche Kinasen aktiviert. Es findet auch ein «cross-talk» zwischen den einzelnen Kinasen statt.

wenig über die Familie der p38 Kinasen, die aus vier verschiedenen Mitgliedern besteht (p38α, p38β, p38γ und p38δ), da die meisten Studien unspezifische Inhibitoren verwendet haben und entsprechende Knockout Mäuse erst kürzlich

generiert wurden. p38α ist die am besten studierte Kinase, die bei der Entzündung, Plazentaentstehung und der Krebsentstehung eine Rolle spielt (Adams et al., 2000; Hui et al., 2007; Mudgett et al., 2000; Tamura et al., 2000; Ventura et al.,

2007). Bei allen anderen p38 Kinasen herrschen Spekulationen aufgrund von Expressionsstudien und in vitro Studien vor. p38 β spielt wahrscheinlich eine Rolle in der Herzhypertrophie. p38 γ scheint eine Rolle bei der Glukoseaufnahme im Skelettmuskel zu spielen, wobei wir eine solche Funktion in entsprechenden Knockout Mäusen nicht bestätigen konnten. Unser Labor hat sich kürzlich eingehend mit der Funktion der vierten p38 Kinase, p38 δ beschäftigt.

Aktuelle Resultate

p38 δ ist deutlich in der pankreatischen β Zelle exprimiert

Wir haben in unserem Labor p38 δ Knockout Mäuse generiert, die primär keine auffälligen äußerlichen Veränderungen zeigten. Eine initiale Expressionsstudie zeigte, dass p38 δ vor allem im Pankreas, nicht aber in anderen metabolischen Organen wie Leber, Skelettmuskel, weißes und braunes Fettgewebe exprimiert ist. P38 δ war auch in MIN6 Zellen, eine Zelllinie, die aus murinen Insulinomen generiert wurde hoch exprimiert. Dieses Expressionsmuster konnten wir sowohl auf Proteinebene wie auf RNA Ebene nachweisen.

Verbesserte Glukosetoleranz und erhöhte Insulinsekretion in p38 δ Knockout Mäusen

Dieses Expressionsmuster hat uns auf das initiale

Experiment geführt, in welchem wir die Glukosetoleranz überprüften. Eine verminderte Glukosetoleranz ist oft das erste Zeichen oder besser ein Risikoindikator für das spätere Auftreten von Typ-2 Diabetes mellitus. Kontrollmäuse und Knockout Mäuse wurden intraperitoneal mit Glukose injiziert, wobei wir herausfanden, dass die Knockout Mäuse viel effizienter die Glukose aus der Zirkulation beseitigen konnten als die Kontrollmäuse. Dies wurde nicht durch eine erhöhte Insulinsensitivität sondern durch eine erhöhte Insulinausschüttung verursacht (*Abb. 2*).

p38 δ reguliert die Exozytose von Insulinvesikeln in den pankreatischen β Zellen unabhängig vom Glukosemetabolismus, von Kaliumkanäle oder Kalziumhomöostase

Im Folgenden haben wir mittels verschiedenen in vitro Experimenten festgestellt, dass die erhöhte Insulinausschüttung in den pankreatischen β Zellen ohne p38 δ durch eine erhöhte Exozytose der Insulingranula ausgelöst wird. Dabei gibt es zu beachten, dass alle wichtigen Mechanismen einschließlich zellulärer Glukoseeinstrom mittels Glutz, Glukosemetabolisierung (Glykolyse und oxidative Phosphorylierung), Generierung von ATP, Schließung der ATP-abhängigen Kaliumkanäle mit resultierender Depolarisierung und Kalziumeinstrom (Kahn et al., 2006) oberhalb der Exozytose unverändert waren. In der Tat war die Insulinsekretion durch Stimulation auf Ebene des Kaliumkanals mittels KCl oder Tolbutamid in

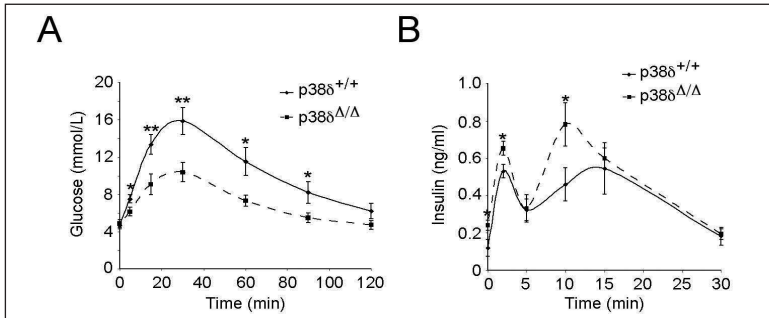


Abb. 2: Erhöhte Glukosetoleranz und Insulinsekretion in p38δ knockout Mäusen.

A: Den p38δ knockout Mäuse und Kontrollmäusen wurden intraperitoneal Glukose injiziert. Glukose wurde dann bei den angegebenen Zeitpunkten in jeweiligen Blutstropfen gemessen. Es wurde eine erhöhte Glukosetoleranz bei den knockout Mäusen gemessen.

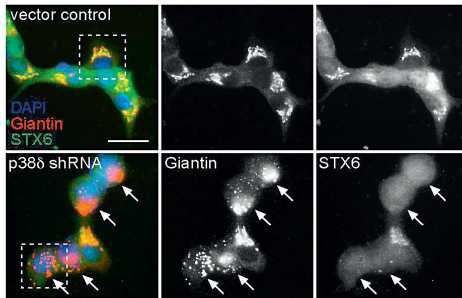
B: Die Insulinspiegel wurden während einem Glukosetoleranztest bei den angegebenen Zeitpunkten gemessen. Die Insulinspiegel waren in den knockout Mäusen sowohl in der ersten wie zweiten Phase der Insulinsekretion erhöht, was den erhöhten Glukosetoleranztest erklärt.

den isolierten pankreatischen Knockout Inseln im Vergleich zu den Kontroll-Inseln konstitutiv erhöht, was eine Involvierung von p38δ auf Ebene des Glukosemetabolismus und Kalziumkanäle ausschließt. Der Kalziumeinstrom war vergleichbar zwischen beiden Genotypen. Die Messung des elektrischen Feldes gemessen mittels patch clamp einzelner β Zellen, welches durch Fusion der Insulinvesikel mit der Zellmembran entsteht, war aber unabhängig vom Kalziumeinstrom konstitutiv erhöht in den Knockout Inseln. Diese Ergebnisse haben gezeigt, dass p38δ spezifisch die Exozytose (Vesikeltransport) bremst.

p38δ inhibiert die Aktivität von «Protein Kinase D» (PKD), ein wichtiger Regulator der zellulären Sekretion

Durch verschiedene biochemische Methoden haben wir herausgefunden, dass p38δ direkt mit PKD interagiert und diese Kinase phosphoryliert. Diese Phosphorylierung hat einen inhibitorischen Effekt auf die Aktivität von PKD. Dieser Mechanismus passt aus verschiedenen Gründen zu unserem Phänotyp in den p38δ Knockout Mäusen. PKD ist ein wichtiger positiver Regulator der Membranabschnürung im Golgiapparat und ist somit zuständig für das

A



B

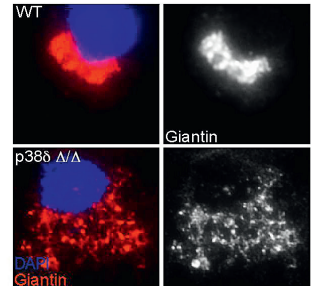


Abb. 3: Die Organisation des Golgiapparates war entsprechend der erhöhten PKD Aktivität in den Zellen ohne p38 δ verändert.

A: MIN6 Zellen mit normaler Expression von p38 δ (obere 3 Bilder, control shRNA) zeigten eine normale halbmondförmige Distribution von Golgimarkern wie Giantin und Syntaxin 6 (STX 6). Die Distribution war aber in den Zellen ohne p38 δ erhöht (untere 3 Bilder, p38 δ shRNA), was einer Golgivesikulierung entspricht, die typischerweise unter erhöhten PKD Aktivität auftritt.

B: Das gleiche wurde in primären Zellen aus isolierten Inseln von Kontroll- (obere 2 Bilder, WT) und knockout (untere 2 Bilder, p38 δ Δ/Δ) Mäusen beobachtet.

Sortieren, Packen und den Transport der zu sekretorischen Faktoren (in unserem Fall Insulin) auf die Zelloberfläche. Außerdem ist PKD in der Signalkaskade involviert, die durch verschiedene insulinotropische Faktoren (wie zum Beispiel Acetylcholin) aktiviert wird.

Erhöhte PKD Aktivität und Funktion in MIN6 Zellen, die kein p38 δ exprimieren im Vergleich zu Zellen die normal p38 δ exprimieren

Wir haben als nächstes β Zell Linien generiert, in denen durch shRNA p38 δ stabil inaktiviert wurde. Die PKD Aktivität war in den Zellen

ohne p38 δ im Vergleich zu den Zellen ohne p38 δ in der Tat erhöht. Bei erhöhter PKD Aktivität würde man eine erhöhte Abschnürung von Insulin-invesikeln erwarten, was wir auf zellbiologischer Ebene unter Verwendung von verschiedenen Golgi-Markern bestätigen konnten (Abb. 3). Diese Beobachtung wurde auch in primären β Zellen bestätigt.

p38 δ moduliert die PKD Aktivität spezifisch unter Stimulation mittels Acetylcholine

In Zelllinien konnten wir nachfolgend zeigen, dass die Expression von hyperaktivem p38 δ zu

einer verminderten PKD Aktivität und Acetylcholin-induzierten Insulinsekretion führt, während die Glukose-induzierte Insulinsekretion weitgehend unverändert war. Diese Resultate zeigen eine inhibitorische physiologische Rolle von p38 δ in der Kontrolle von Acetylcholin-induzierter Insulinsekretion.

PKD Inhibitoren führen zu normaler Insulinsekretion und Glukosetoleranz in den p38 δ Knockout Mäusen

Inhibitoren der PKD Signalkaskade stellten eine normale Insulinsekretion in den isolierten Inseln ohne p38 δ wieder her. Injektion dieser Inhibitoren in die Mäuse führte sogar zu der erwarteten Glukosetoleranz in den p38 δ Knockout Mäusen. Dieses Experiment zeigte, dass die erhöhte PKD Aktivität in der Tat unseren Phänotyp in den p38 δ Knockout Mäusen vollumfänglich erklärt.

p38 δ vermittelt den β Zell Verlust in Mausmodellen für Diabetes

Eine wichtige Frage war, ob p38 δ unter diabetischer Belastung eine Rolle spezifisch in der β Zelle spielt. Der stress-induzierte (oxidativer Stress, endoplasmatischer Retikulum Stress, Entzündungsstress) Untergang von β Zellen trägt wesentlich zum Diabetes mellitus bei. Da es sich bei p38 δ primär um eine Stresskinase handelt haben wir in den Knockout Mäusen einen akuten und spezifischen oxidativen Stress mittels einmaliger Injektion von Streptozotocin

ausgelöst. Wie erwartet, werden die Wildtyp Kontrollmäuse unter Verwendung dieses Protokolls hyperglykämisch. Die p38 δ Knockout Mäuse wurden aber im Gegensatz nicht hyperglykämisch (Abb. 4), was aufgrund erhöhten Insulinspiegel und weniger β Zell Untergang erklärt werden konnte. Auch diese verminderte Empfindlichkeit auf Streptozotocin wurde unter Injektionen von PKD Inhibitoren in den

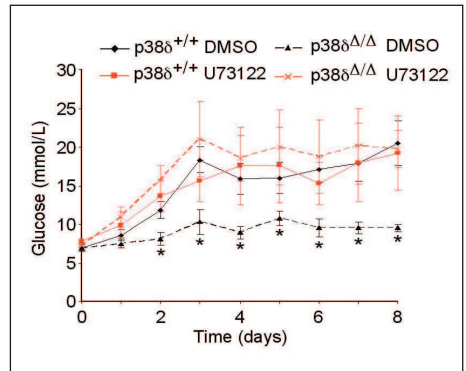


Abb. 4: Die p38 δ knockout Mäuse sind weitgehend geschützt gegen einen Streptozotocin-induzierten β Zell Untergang. Den p38 δ knockout Mäuse und Kontrollmäusen wurden intraperitoneal Streptozotocin injiziert. Glukose wurde dann bei den angegebenen Zeitpunkten in jeweiligen Blutropfen über 8 Tage gemessen. Der Glukosespiegel ging markant in den Kontrollmäusen hoch, blieb aber in den knockout Mäusen auf normalem Niveau.

Knockout Mäusen auf ein erwartetes Wild-typ Niveau gebracht. Kürzliche Experimente haben gezeigt, dass p38 δ Knockout Mäuse auch in Insulinresistenz-Mausmodellen eine bessere Glukosetoleranz und Insulinausschüttung aufrechterhalten können.

Diese Studie zeigt insgesamt, dass p38 δ ein neuer fundamentaler Regulator der Glukoseho-

möostase darstellt. p38 δ ist außerdem ein neuer negativer Regulator der Insulinsekretion. p38 δ moduliert die PKD-medierte Golgi-Funktion, was ein komplett neuer regulativer zellulärer Mechanismus der Insulinsekretion darstellt. Schlussendlich konnten wir zeigen, dass p38 δ der oxidative Stress in der β Zelle mit der durch insulinotropischen Faktoren-induzierten Insulinsekretion verbindet, ein Mechanismus der zum β Zell Untergang in diabetischen Patienten beitragen könnte (Abb. 5).

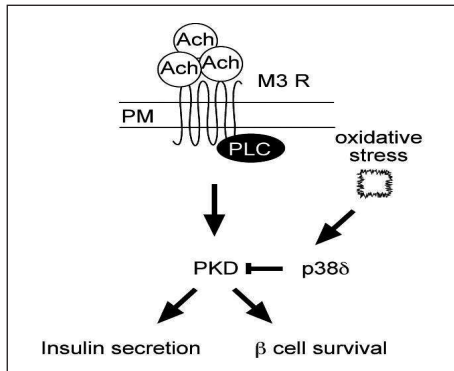


Abb. 5: Modell. Oxidativer Stress induziert die Aktivität von p38 δ , um die Aktivität von PKD zu blockieren, was eine normale Antwort auf Acetylcholin bzgl. Insulinsekretion und β Zell Überleben negativ beeinflusst. Dieser Mechanismus könnte unter Stresskonditionen die bei Diabetes häufig auftreten, einen wesentlichen Beitrag zur verminderten Insulinsekretion und dem β Zell Untergang bei späteren Erkrankungsstadien darstellen.

p38 δ ist auch in den neutrophilen Granulozyten exprimiert und reguliert deren Funktion

Da p38 δ nicht nur in pankreatischen β Zellen exprimiert ist sondern auch in neutrophilen Granulozyten, haben wir kürzlich auch die Analyse von p38 δ in diesem Zell Typ begonnen. Dieser Zelltyp ist wie die pankreatische β Zelle mit zahlreichen Granula ausgestattet. Erstaunlicherweise, zeigten die neutrophilen Granulozyten ohne p38 δ wie die pankreatischen β Zellen hypersekretorische Eigenschaften, was deren Rekrutierung zu inflammatorischen Herden hemmte. Isolierte Knockout Zellen zeigten eine erhöhte Adhärenz, was deren Migration massiv beeinflusste. Dieser Phänotyp kann übrigens auch durch Inhibition von PKD normalisiert werden. Diese preliminären Resultate zeigen zum ersten mal eine Funktion von p38 δ in der angeborenen Immunität.

Kurzer Ausblick in zukünftige Forschungsprojekte

Unmittelbare Experimente betreffend p38δ und PKD

p38δ ist in anderen Zelltypen wie Niere, Pneumozyten und Purkinje-Zellen exprimiert. Wir werden versuchen, die Funktion von p38δ in diesen Zelltypen zu studieren. Wir werden auch die p38δ-abhängige Phosphorylierung von PKD in vivo mittels einer PKD-knock-in Maus studieren wollen. Außerdem planen wir generell die in vivo Funktion von verschiedenen PKD Isoformen (PKD1, PKD2 und PKD3) im Metabolismus und der Entzündung zu analysieren. Die Analyse der weiteren p38 Isoformen bleibt ein weiteres wichtiges Unterfangen in unserem Labor.

Längerfristige Perspektiven

Unter Verwendung von verschiedenen zellulären screens, hoffen wir auf weitere Stress-Signalkaskaden in der Genese von metabolischen und kardiovaskulären Erkrankungen zu stoßen.

Referenzen

Adams, R.H., Porras, A., Alonso, G., Jones, M., Vintersten, K., Panelli, S., Valladares, A., Perez, L., Klein, R., and Nebreda, A.R. (2000). Essential role of p38alpha MAP kinase in placental but not embryonic cardiovascular development. *Molecular cell* 6, 109-116.

Hirosumi, J., Tuncman, G., Chang, L., Gorgun, C.Z., Uysal, K.T., Maeda, K., Karin, M., and Hotamisligil, G.S. (2002). A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature* 420, 333-336.

Hui, L., Bakiri, L., Mairhorfer, A., Schweifer, N., Haslinger, C., Kenner, L., Komnenovic, V., Scheuch, H., Beug, H., and Wagner, E.F. (2007). p38alpha suppresses normal and cancer cell proliferation by antagonizing the JNK-c-Jun pathway. *Nat Genet* 39, 741-749.

Kahn, S.E., Hull, R.L., and Utzschneider, K.M. (2006). Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 444, 840-846.

Mudgett, J.S., Ding, J., Guh-Siesel, L., Chartrain, N.A., Yang, L., Gopal, S., and Shen, M.M. (2000). Essential role for p38alpha mitogen-activated protein kinase in placental

angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97, 10454-10459.

Ricci, R., Sumara, G., Sumara, I., Rozenberg, I., Kurrer, M., Akhmedov, A., Hersberger, M., Eriksson, U., Eberli, F.R., Becher, B., et al. (2004). Requirement of JNK2 for scavenger receptor A-mediated foam cell formation in atherogenesis. *Science* 306, 1558-1561.

Tamura, K., Sudo, T., Senftleben, U., Dadak, A.M., Johnson, R., and Karin, M. (2000). Requirement for p38alpha in erythropoietin expression: a role for stress kinases in erythropoiesis. *Cell* 102, 221-231.

Ventura, J.J., Tenbaum, S., Perdiguero, E., Huth, M., Guerra, C., Barbacid, M., Pasparakis, M., and Nebreda, A.R. (2007). p38alpha MAP kinase is essential in lung stem and progenitor cell proliferation and differentiation. *Nat Genet* 39, 750-758.

